

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:78538**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/12-132768

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26  
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

**CONSIDERANDO:**

**PRIMERO:** Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 08 de agosto de 2012, con el N° 12-132768-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Regeneron Pharmaceuticals Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE INTERLEUQUINA-6(IL-6R)", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2011/020457 del 07 de enero de 2011.

**SEGUNDO:** Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 659 del 02 de enero de 2013, habiéndose presentado oposición por parte de la(s) sociedad(es) Tecnoquímicas S.A. y Lafrancol S.A.S., la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, desvirtuaron la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

**TERCERO:** Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 9131, notificado por fijación en lista el 29 de julio de 2014, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

**CUARTO:** Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 12-132768-00011-0000 del 22 de octubre de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 6 que remplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

**QUINTO:** Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

**SEXTO:** Que las reivindicaciones 1 a 6 (Rad. 12-132768-00011-0000) no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

**6.1. Objeto de la invención**

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formulaciones de anticuerpos con propiedades de estabilidad, concentración y viscosidad mejoradas, que permitan que la formulación pueda ser administrada de

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:78538**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/12-132768

forma conveniente a los pacientes. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica que comprende: i) 25 a 200mg/ml de un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana, en la que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N° 18 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N°26; ii) histidina en una concentración desde 25mM hasta 100mM; iii) arginina en una concentración desde 25nM hasta 50mM; iv) sacarosa en una cantidad desde 3% hasta 10%p/v; y polisorbato en una cantidad desde 0.1% hasta 0.2% p/v.

## **6.2. Análisis de las oposiciones presentadas**

### **Argumentaciones de Tecnoquímicas S.A.**

Argumenta el opositor que la solicitud carece de claridad y concisión puesto que no se revelan las características técnicas de la formulación reclamada en la reivindicación 1, al referirse de manera general a un anticuerpo y a un carbohidrato, sin que estos estén definidos técnicamente. Por lo tanto, dado el espectro amplio de cobertura de la formulación, sugiere anticuerpos ya existentes en el estado de la técnica como es el caso del anticuerpo Tocilizumab, el cual se une al receptor de IL-6 humana.

Dice el opositor que la solicitud carece de novedad y nivel inventivo a la luz de los documentos US7582298 y US2003190316.

### **Argumentaciones de Lafrancol**

Afirma el opositor que esta solicitud pretende obtener patente para composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprende moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente en el sector químico-farmacéutico como es el principio activo Tocilizumab.

Dice el opositor que la solicitud carece de novedad y nivel inventivo frente al documento US758298, publicado el 1 de septiembre de 2009 y el documento US2003/0190316.

### **Respuestas del Solicitante**

En respuesta a las oposiciones presentadas, la solicitante modificó el capítulo reivindicatorio con el cual, según afirma la solicitante, se ha definido más específicamente la invención reivindicada.

La solicitante objeta que las oposiciones se refieren a falta de novedad de la presente solicitud, empleando los mismos documentos empleados por la Autoridad Internacional de Búsqueda, con los cuales dicha novedad había sido reconocida.

El solicitante sostiene que la preparación de una formulación como la reclamada en la presente solicitud se ha desarrollado a partir de un análisis multiparamétrico en gran medida empírico de componentes y concentraciones de la formulación. Por lo cual, no

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:78538**  
*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/12-132768

se puede concluir que un experto en la materia hubiera podido predecir razonablemente los componentes de la formulación adecuados a partir de los excipientes detallados en los documentos trasladados por las oposiciones. Por lo tanto, la invención reivindicada comprende nivel inventivo frente al arte citado.

**Respuesta del Examinador Técnico**

En primer lugar, se aclara que la presente solicitud no pretende obtener patente para el principio activo Tocilizumab.

Frente a la objeción interpuesta en las dos oposiciones sobre la falta de nivel inventivo a la luz del documento US758298, se aclara que es pertinente puesto que dicho documento da a conocer la estructura del principio activo de la formulación reclamada. Por otra parte, el documento US2003/0190316 presentado por las dos sociedades opositoras, da a conocer preparaciones estabilizadas del anticuerpo anti-IL-6R por medio de la adición de sacarosa, sin embargo, al no incluir todos los componentes de excipientes que la formulación reclamada, se ha seleccionado otro documento para soportar la falta de nivel inventivo.

En consecuencia, el documento US758298 desvirtúa el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerará dentro del examen de patentabilidad, y por tanto se declaran fundadas las oposiciones de las sociedades Tecnoquímicas S.A. y Lafrancol S.A.S.

**6.3. Determinación del estado de la técnica**

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de enero de 2010, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento      | Título                                                 | Fecha de Publicación |
|------|----------------|--------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US 20040197324 | "High concentration antibody and protein formulations" | 07/Octubre/2004      |
| D2   | US 7582298     | "High affinity antibodies to human IL-6 receptor"      | 01/Septiembre/2009   |

El documento D1<sup>1</sup> divulga formulaciones de anticuerpos y proteínas altamente concentradas con viscosidad reducida y alta estabilidad, para tratar trastornos tratables con el anticuerpo o proteína formulados (Resumen).

El documento D2<sup>2</sup> por su parte, divulga un anticuerpo de unión a antígeno específico para el receptor de interleuquina-6 (Resumen).

**6.4. Nivel Inventivo.**

1 <http://www.google.com/patents/US20040197324>  
2 <http://www.google.com.ar/patents/US7582298>

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78538  
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-132768

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, la formulación reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Una formulación farmacéutica que comprende: i) 25 a 200 mg/ml de un anticuerpo...” (Pág. 9 del radicado N° 12-132768-00011-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | D1                                                                         | D2                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Una formulación farmacéutica que comprende:                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Una formulación farmacéutica estable (reiv. 1) que comprende               | Una formulación farmacéutica (Col. 9) que comprende                                                                                                                                                                                               |
| i) 25 a 200mg/ml un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana, en la que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N° 18 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N°26; | Un anticuerpo a una concentración entre 100 a 260 mg/ml. (reiv. 1)         | Un anticuerpo humano que se une al receptor de interleuquina-6 que comprende una región variable de cadena pesada de secuencia SEQ ID N°19, y una región variable de cadena ligera de secuencia SEQ ID N°27 (listado de secuencias, reiv. 3 – 4)) |
| ii) histidina en una concentración desde 25mM hasta 100mM;                                                                                                                                                                                                                                                                         | Histidina en una concentración de 10 a 100mM (reiv. 1)                     | No menciona                                                                                                                                                                                                                                       |
| iii) arginina en una concentración desde 25nM hasta 50mM;                                                                                                                                                                                                                                                                          | Arginina en una cantidad de 50 a 200mM (reiv. 1)                           | No menciona                                                                                                                                                                                                                                       |
| iv) sacarosa en una cantidad desde 3% hasta 10%p/v; y polisorbato en una cantidad desde 0.1% hasta 0.2% p/v.                                                                                                                                                                                                                       | Sacarosa 20 – 350mM y polisorbato en una cantidad de 0.01 a 0.1% (reiv. 1) | No menciona                                                                                                                                                                                                                                       |

Como se dijo anteriormente, el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano pues da a conocer formulaciones farmacéuticas estables con alta concentración de anticuerpo y baja viscosidad, las cuales son útiles para aplicación subcutánea. Dichas formulaciones comprenden un anticuerpo a una concentración entre 100 a 260 mg/ml, histidina en una concentración de 10 a 100mM, arginina en una cantidad de 50 a 200mM, y polisorbato en una cantidad de 0.01 a 0.1% (reivindicación 1). Dentro de las realizaciones divulgadas, la formulación puede comprender también un carbohidrato como sacarosa en una concentración de 20-350mM (Párr. [013]) y el anticuerpo a alta concentración puede ser seleccionado de interleucinas (Párr. [0030]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación divulgada en el documento D1 consiste en que el anticuerpo de la presente solicitud es

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78538  
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-132768

un anticuerpo humano que se une de modo específico al receptor de interleuquina-6 humana, en la que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N° 18 y una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID N°26.

El efecto es que se consigue una formulación estable para el anticuerpo IL-6R.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la formulación farmacéutica estable de baja viscosidad conocida en el documento D1 para conseguir una formulación farmacéutica que comprenda un anticuerpo humano que se una específicamente a IL-6R”.

Sin embargo, el anticuerpo anti-IL-6R que comprende una región variable de cadena pesada y ligera como el reclamado en la presente solicitud ya había sido revelado con anterioridad por el documento D2. Dicho documento da a conocer las secuencias SEQ ID N°19 y 27, las cuales tienen un porcentaje de identidad del 100% con las reclamadas para el anticuerpo de la presente solicitud:

Sequence 19 from patent US 7582298  
Sequence ID: [gb|ACW43263.1|](#) Length: 116 Number of Matches: 1  
[▶ See 9 more title\(s\)](#)

Range 1: 1 to 116 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

| Score         | Expect                                                       | Method                       | Identities    | Positives     | Gaps      |
|---------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|---------------|-----------|
| 240 bits(612) | 5e-81                                                        | Compositional matrix adjust. | 116/116(100%) | 116/116(100%) | 0/116(0%) |
| Query 1       | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRIGY |                              |               |               | 60        |
|               | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRIGY |                              |               |               |           |
| Sbjct 1       | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRIGY |                              |               |               | 60        |
| Query 61      | ADSVKGRFTISRDN AENSLFLQMNLRAEDTALYYCAKGRDSFDIWGQGTMTVSS      |                              |               |               | 116       |
|               | ADSVKGRFTISRDN AENSLFLQMNLRAEDTALYYCAKGRDSFDIWGQGTMTVSS      |                              |               |               |           |
| Sbjct 61      | ADSVKGRFTISRDN AENSLFLQMNLRAEDTALYYCAKGRDSFDIWGQGTMTVSS      |                              |               |               | 116       |

Sequence 27 from patent US 7582298  
Sequence ID: [gb|ACW43267.1|](#) Length: 107 Number of Matches: 1  
[▶ See 4 more title\(s\)](#)

Range 1: 1 to 107 [GenPept](#) [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

| Score         | Expect                                                       | Method                       | Identities    | Positives     | Gaps      |
|---------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|---------------|-----------|
| 216 bits(551) | 5e-72                                                        | Compositional matrix adjust. | 107/107(100%) | 107/107(100%) | 0/107(0%) |
| Query 1       | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLESQVPS |                              |               |               | 60        |
|               | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLESQVPS |                              |               |               |           |
| Sbjct 1       | DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLESQVPS |                              |               |               | 60        |
| Query 61      | RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYICQQANSFPYTFGQGTKLEIK              |                              |               |               | 107       |
|               | RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYICQQANSFPYTFGQGTKLEIK              |                              |               |               |           |
| Sbjct 61      | RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYICQQANSFPYTFGQGTKLEIK              |                              |               |               | 107       |

En consecuencia, para una persona medianamente versada en la materia, interesada en obtener formulaciones farmacéuticas estables contra el receptor de la interleuquina-6, habría resultado previsible la selección de un anticuerpo anti-IL-6R como el conocido

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:78538**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/12-132768

en el documento D2, para incorporarlo dentro de la formulación farmacéutica estable sugerida en el documento D1. Más aún cuando hace parte del quehacer científico la búsqueda de excipientes para formulaciones óptimas, a partir de ingredientes activos conocidos en el estado de la técnica<sup>3</sup> y como bien lo indica el documento D2, sin que esto constituya una actividad inventiva. Además, los excipientes de la formulación objeto de la presente solicitud constituyen combinaciones de excipientes que ya habían sido reveladas con anterioridad por el documento D1 con el propósito de satisfacer la necesidad de formulaciones farmacéuticas de anticuerpos de alta concentración que fueran estables y de baja viscosidad. Por lo cual, la solución propuesta se considera obvia y sin altura inventiva.

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2 – 6 no mencionan características adicionales a la luz de los documentos D1 y D2, por lo cual tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Frente al argumento de la solicitante, según el cual, la presente formulación tiene efectos inesperados como lo es la estabilización del anticuerpo IL-6 y por lo tanto se debe reconocer el nivel inventivo del objeto reclamado, se aclara que las tablas presentadas en la declaración oficial anexada sustentan el efecto de la formulación reclamada, sin embargo, dicho efecto no puede considerarse inesperado o sorprendente puesto que ya era conocido en el estado de la técnica que un anticuerpo de alta concentración formulado con histidina en una concentración de 10 a 100mM, arginina en una cantidad de 50 a 200mM, polisorbato en una cantidad de 0.01 a 0.1% (reivindicación 1) y sacarosa a una concentración de 20-350mM tiene mayor estabilidad a largo plazo (Párr. [0275-0287]).

Respecto al argumento de la solicitante respecto a que el anticuerpo probado en los ejemplos del documento D1 corresponde a anti-IgE, lo cual difiere de la formulación de la presente solicitud cuyo anticuerpo es anti-IL-6R, se aclara que dicha anterioridad ya sugería la preparación de formulaciones farmacéuticas estables y de baja viscosidad que podrían ser aplicadas a interleucinas. De modo que para una persona medianamente versada en la materia interesada en obtener una formulación estable para IL-6R, habría resultado obvio la incorporación de un anticuerpo IL-6R con estructura conocida (documento D2) dentro de la formulación divulgada en D1, y tras realizar las pruebas experimentales rutinarias habría llegado al objeto reclamado en la presente solicitud.

Por último, el hecho de que las diferencias en estabilidad de las diferentes formulaciones probadas por la solicitante y presentadas por el inventor en su declaración oficial se deban al empleo diferencial de los excipientes, más no a la selección de diferentes anticuerpos anti-IL-6, ya que sólo se empleó el anticuerpo salirumab, demuestra que contrario a lo afirmado por la solicitante, es la formulación del anticuerpo lo que permite su estabilización más no la estructura del mismo. Esto está soportado de igual manera en el arte previo citado por la solicitante en su respuesta el cual indica claramente que la estabilidad de los anticuerpos depende de los atributos de las formulaciones y no de la estructura del anticuerpo.

<sup>3</sup> [http://www.lens.org/lens/patent/US\\_2003\\_0190316\\_A1/fulltext](http://www.lens.org/lens/patent/US_2003_0190316_A1/fulltext)

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**RESOLUCIÓN No:78538**

*Por la cual se deniega una patente de invención*

Rad. PCT/12-132768

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

**RESUELVE:**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Declarar fundada la oposición presentada por la(s) sociedad(es) Tecnoquímicas S.A. y Lafrancol S.A.S., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIONES ESTABILIZADAS QUE CONTIENEN ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE INTERLEUQUINA-6(IL-6R)".

**ARTÍCULO TERCERO:** Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Regeneron Pharmaceuticals Inc. y a la(s) sociedad(es) opositora(s) Tecnoquímicas S.A. y Lafrancol S.A.S., advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., el 19 Dic 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



**PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO**

Doctor(a)

**LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, cavelier@cavelier.com

Doctor(a)

**JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR**, INFO@REYES-ABOGADOS.COM

Doctor(a)

**TITO NOE PARRA MURILLO**, tparra@lafrancol.com

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon  
Revisó: Sandra Carolina Crespo  
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez  
Aprobó: José Luis Londoño Fernández